

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bicalutamide Accord 50mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg bicalutamide.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 56 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet(ten).

Witte tot gebroken witte ronde, biconvexe filmtabletten met de opdruk 'B 50' aan de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van gevorderde prostaatkanker in combinatie met luteïnizing-hormone releasing hormone (LHRH)-analogen behandeling of chirurgische castratie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen mannen, inclusief ouderen: één tablet (50 mg) eenmaal daags.

De behandeling met bicalutamide 50 mg tabletten dient ten minste 3 dagen voor aanvang van een LHRH-analogen behandeling te worden gestart, of tegelijk met chirurgische castratie.

Pediatrijsche patiënten:

Bicalutamide is gecontraïndiceerd voor gebruik bij kinderen (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie: Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met nierinsufficiëntie. Er is geen ervaring met het gebruik van bicalutamide bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min).

Leverinsufficiëntie: Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Op theoretische gronden kan in dit geval een dosering van 1 tablet om de andere dag worden overwogen, hier bestaat echter geen ervaring mee (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bicalutamide is gecontraïndiceerd bij vrouwen, kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.6).

Gelijktijdige toediening met terfenadine, astemizol of cisapride en bicalutamide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling moet worden ingesteld onder de rechtstreekse supervisie van een specialist.

Bicalutamide wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Onderzoeksresultaten suggereren dat de eliminatie langzamer verloopt bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, wat zou kunnen leiden tot verhoogde accumulatie van bicalutamide. Derhalve dient bicalutamide met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een matig tot ernstig gestoorde leverfunctie.

Er dienen regelmatig leverfunctietesten uitgevoerd te worden omdat er hepatische veranderingen kunnen optreden. De meeste hepatische veranderingen treden naar verwachting op binnen de eerste 6 maanden van de behandeling met bicalutamide.

Ernstige hepatische veranderingen en leverfalen zijn zelden waargenomen bij bicalutamide en er zijn meldingen van een fatale afloop (zie rubriek 4.8).

Als de veranderingen ernstig zijn, dient de behandeling met bicalutamide te worden gestaakt.

Bij mannen die LHRH-agonisten kregen, is een afname van de glucosetolerantie waargenomen. Dit kan zich uiten in diabetes of het verlies van de beheersing van de bloedsuikerspiegel bij patiënten met reeds bestaande diabetes. Daarom moet overwogen om de bloedsuikerspiegel te controleren bij patiënten die naast bicalutamide ook LHRH-agonisten krijgen toegediend.

Het is aangetoond dat bicalutamide cytochroom P450 (CYP 3A4) remt. Derhalve dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk door CYP 3A4 worden gemetaboliseerd. Zie rubrieken 4.3 en 4.5.

Androgeendeprivatie-therapie kan een verlenging van het QT-interval tot gevolg hebben. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor QT-verlenging, en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval zouden kunnen verlengen (zie rubriek 4.5), dient de arts voorafgaand aan de start van de behandeling met bicalutamide de voordelen af te wegen tegen de risico's, waaronder de kans op torsades de pointes.

Androgeendeprivatie-therapie kan mogelijk morfologische veranderingen in spermatozoa veroorzaken. Hoewel het effect van bicalutamide op de spermamorfologie niet is onderzocht en dergelijke veranderingen niet zijn gemeld bij patiënten die behandeld worden met bicalutamide, dienen patiënten en/of hun partners adequate contraceptie te gebruiken tijdens en tot 130 dagen na afloop van de behandeling met bicalutamide (zie ook rubriek 4.6).

Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

Versterking van de anticoagulerende effecten van coumarine is gemeld bij patiënten die gelijktijdig met bicalutamide worden behandeld, wat kan leiden tot een verhoogde protrombinetijd (PT) en een internationale genormaliseerde ratio (INR). Sommige gevallen waren geassocieerd met het risico op een bloeding. Zorgvuldige monitoring van de PT/INR wordt geadviseerd en een dosisaanpassing van anticoagulantia dient overwogen te worden (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen aanwijzingen voor enige farmacodynamische of farmacokinetische interactie tussen bicalutamide en LHRH-analogen.

In vitro onderzoek heeft aangetoond dat R-bicalutamide een remmer is van CYP 3A4 met minder remmende effecten op de activiteit van CYP 2C9, 2C10 en 2D6.

Hoewel in klinisch onderzoek waarin gebruik werd gemaakt van antipyrine als marker van de activiteit van cytochroom P450 (CYP), geen bewijs is geleverd van interactiepotentieel met bicalutamide was de gemiddelde blootstelling aan midazolam (AUC) gedurende 28 dagen verhoogd met maximaal 80% na de toediening van bicalutamide. Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische index kan een dergelijke verhoging relevant zijn. Derhalve is gelijktijdig gebruik van terfenadine, astemizol en cisapride gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en moet voorzichtigheid worden betracht bij de gelijktijdige toediening van bicalutamide met samenstellingen als cyclosporine en calciumkanaalblockers. Vermindering van de dosis kan vereist zijn voor deze geneesmiddelen, in het bijzonder als er aanwijzingen zijn voor het bestaan van een versterkt effect of bijwerkingen. Voor cyclosporine wordt aanbevolen de plasmaconcentraties en de klinische omstandigheden zorgvuldig te controleren na het starten of staken van de behandeling met bicalutamide.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven van bicalutamide tegelijk met andere geneesmiddelen die de geneesmiddeloxidatie kunnen remmen, zoals cimetidine en ketoconazol. In theorie kan dit verhoogde plasmaconcentraties van bicalutamide tot gevolg hebben die zouden kunnen leiden tot een toename van de bijwerkingen.

In vitro-onderzoek heeft uitgewezen dat bicalutamide het coumarine-anticoagulans warfarine van de eiwitbindingsplaatsen kan verdringen. Er zijn meldingen geweest van een toegenomen protombinetijd (PT) en International Normalised Ratio (INR) toen coumarine-anticoagulantia gelijktijdig werden toegediend met bicalutamide. Het wordt dan ook aanbevolen de PT/INR zorgvuldig te controleren bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met bicalutamide en met coumarineanticoagulantia en een aanpassing van de dosering van anticoagulantia dient overwogen te worden (zie rubriek 4.4).

Aangezien androgeendeprivatie-therapie het QT-interval kan verlengen dient gelijktijdig gebruik van bicalutamide en geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen induceren zoals Klasse IA-geneesmiddelen (bijv. kinidine, disopyramide) of Klasse III-geneesmiddelen (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide), anti-aritmica, methadon, moxifloxacin, anti-psychotica, etc. zorgvuldig te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bicalutamide is gecontra-indiceerd voor vrouwen en mag niet worden toegediend aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Bicalutamide is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Bij mannelijk proefdieren is een omkeerbaar nadelig effect op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Bij mannelijke personen dient rekening gehouden te worden met een periode van verminderde vruchtbaarheid of onvruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Bicalutamide heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. . Er dient echter rekening te worden gehouden met de mogelijkheid dat slaperigheid kan optreden. Patiënten die aangedaan zijn dienen voorzichtigheid te betrachten.

4.8 Bijwerkingen

In deze rubriek worden de bijwerkingen als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan niet worden bepaald aan de hand van de beschikbare gegevens).

Tabel 1. Frequentie van bijwerkingen

Stelsel/ orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid, angio-oedeem en urticaria
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Verminderd libido, Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid
	Vaak	Slaperigheid
Hartaandoeningen	Vaak	Myocardinfarct (er zijn gevallen met fatale afloop gemeld) ¹ , Hartfalen ¹
	Niet bekend	Verlenging van het QT-interval (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Interstitiële longziekte (er zijn gevallen gemeld met een fatale afloop).
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Buikpijn Obstipatie Misselijkheid
	Vaak	Dyspepsie Flatulentie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatotoxiciteit, geelzucht, hypertransaminasemie ²

	Zelden	Leverfalen ³ (er zijn gevallen gemeld met een fatale afloop).
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Alopecia Hirsutisme/hernieuwde haargroei, huiduitslag Droge huid Pruritis
	Zelden	Fotosensitiviteitsreacties
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Hematurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer vaak	Gynecomastie en gevoelige borsten ⁴
	Vaak	Erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie, Oedeem
	Vaak	Pijn op de borst
Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename

1. Waargenomen in een farmaco-epidemiologisch onderzoek naar het gebruik van LHRH-agonisten en anti-androgenen bij de behandeling van prostaatkanker. Het risico leek te zijn verhoogd wanneer bicalutamide 50 mg werd gebruikt in combinatie met LHRH-agonisten.
2. Hepatische veranderingen zijn zelden ernstig en vaak van voorbijgaande aard, ze verdwenen of verminderden met voortzetting van therapie of na beëindiging hiervan.
3. Bij patiënten die worden behandeld met bicalutamide is in zeldzame gevallen leverfalen opgetreden, maar een causaal verband is niet met zekerheid vastgesteld. Frequentie monitoring van de leverfunctie dient te worden overwogen (zie ook rubriek 4.4).
4. Kan verminderd zijn bij gelijktijdige castratie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering bij mensen. Er is geen specifiek antidotum; de behandeling moet symptomatisch zijn. Dialyse is mogelijk niet zinvol, omdat bicalutamide een hoge eiwitbinding heeft en niet onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. Algemene ondersteunende therapie, inclusief regelmatig controleren van vitale functies, wordt geadviseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Hormoonantagonisten en verwante stoffen Antiandrogenen.
ATC-code: L02BB03.

Werkingsmechanisme

Bicalutamide is een niet-steroïdaal antiandrogeen dat geen andere endocriene activiteit heeft. Het bindt aan androgeenreceptoren zonder genexpressie te activeren en remt op deze manier de androgene prikkel. Die remming resulteert in regressie van prostaatumoren. Klinisch kan stopzetting van bicalutamide in een subgroep van patiënten resulteren in het anti-androgeen-ontwenningssyndroom.

Bicalutamide is een racemisch mengsel. De antiandrogene activiteit van het geneesmiddel is bijna volledig te danken aan het (R)-enantiomeer.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bicalutamide wordt na orale toediening goed maar langzaam geabsorbeerd. Er zijn geen aanwijzingen van een klinisch relevant effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid. Het (S)-enantiomeer wordt snel geklaard in vergelijking met het (R)-enantiomeer; dat laatste heeft een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 1 week.

Distributie

Bicalutamide is sterk eiwitgebonden (racemaat 96% (R)-enantiomeer > 99%) en uitgebreid gemetaboliseerd (via oxidatie en glucuronidatie). De metabolieten worden via de nieren en de gal in ongeveer gelijke proporties uitgescheiden. Na excretie via de gal vindt hydrolyse plaats van de glucuronides. In de urine wordt nauwelijks onveranderd bicalutamide teruggevonden.

Biotransformatie

Bij dagelijkse toediening van bicalutamide 50 mg tabletten hoopt de (R)-enantiomeer zich als gevolg van de langzame halfwaardetijd tot ongeveer het 10-voudige op in plasma.

Steady state-plasmaconcentraties van de (R)-enantiomeer van ongeveer 9 microgram/ml worden waargenomen bij een dagelijkse toediening van doses van 50 mg bicalutamidetabletten. Bij een steady state is 99% van het totaal aan circulerende enantiomeren het hoofdzakelijk actieve (R)-enantiomeer.

Eliminatie

In een klinisch onderzoek was de gemiddelde concentratie bicalutamide in het semen van mannen die 150 mg bicalutamide kregen toegediend, 4,9 microgram/ml. De hoeveelheid bicalutamide die tijdens de geslachtsgemeenschap aan de vrouwelijke partner kan worden doorgegeven is laag en komt na extrapolatie mogelijk overeen met ongeveer 0,3 microgram/kg. Dit is lager dan de hoeveelheid nodig om veranderingen teweeg te brengen in de nakomelingen van laboratoriumdieren.

Speciale patiëntengroepen

De farmacokinetica van de (R)-enantiomeer wordt niet beïnvloed door leeftijd, nierfunctiestoornissen of lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornissen. Er zijn aanwijzingen dat bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis de (R)-enantiomeer langzamer uit het plasma wordt geëlimineerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bicalutamide is een sterkwerkend anti-androgeen en geeft enzyminductie van het 'mixed function oxidase' systeem bij dieren. Naast doelorgaan veranderingen zijn er bij dieren schildkliertumoren waargenomen. De relevantie voor de mens is niet bekend.

Atrofie van de seminifere tubuli van de testes is een voorspelbaar klasse-effect van anti-androgenen en is waargenomen voor alle onderzochte soorten. Vier maanden na een 6 maanden durende studie in ratten, met een voor de mens relevante blootstelling aan bicalutamide, vond herstel plaats van de testiculaire atrofie, maar niet na 24 weken na een 12 maanden studie. Zes maanden na een 12 maanden durende studie in honden met een 3 tot 7 maal hogere blootstelling dan in de mens vond wel herstel plaats van de testiculaire atrofie.

Bij een vruchtbaarheidsstudie met een voor mensen relevante blootstelling aan bicalutamide, vertoonden mannelijke ratten na 11 weken een toegenomen tijd tot succesvolle paring. Herstel werd waargenomen na 7 weken zonder dosering.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Lactosemonohydraat

Natriumzetmeelglycollaat (type A)

Povidon K30

Magnesiumstearaat

Filmcoating:

Hypromellose E 5

Macrogol 400

Titaandioxide E171

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in doordrukstrips van PVC/PVdC/Alu

Verpakkingen van 14 ,20 ,28 ,30 , 60, 84 ,90 ,98 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 100334

9. DATUM VAN EERSTE REGISTRATIE/HERNIEUWING VAN DE REGISTRATIE

Datum van eerste registratie: 01 april 2009

Datum van hernieuwing van de registratie: 29 september 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 5.2 en 5.3: 21 november 2022